

肝门部胆管癌根治性切除应重视的问题

王曙光

Problems in radical resection of hilar cholangiocarcinoma
WANG Shu-guang. Institute of Hepatobiliary Surgery & Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: WANG Shu-guang, Email: sgwang90@yahoo.cn

【Abstract】 Currently, radical resection offers hilar cholangiocarcinoma patients the only chance for cure and long-term survival. Preoperative biliary drainage is necessary to reduce the risk of liver failure when total bilirubin levels are greater than 300 $\mu\text{mol/L}$, especially in patients who are about to receive hemihepatectomy or extended hemihepatectomy. Caudate lobectomy (segment I) should be performed as an elemental procedure for radical resection of hilar cholangiocarcinoma. For patients with Bismuth type III or IV, extended hemihepatectomy combined with caudate lobectomy, and if necessary, preoperative portal vein embolization, vascular resection and reconstruction, is needed to achieve tumor-free margins. Segment I, IV, V and VIII resection is recommended to prevent postoperative liver dysfunction if the volume of the remaining segments is insufficient. Resection of segment IVb and partial V segment combined with segment I can lessen the surgical trauma, and this is beneficial to most patients with Bismuth type II and some Chinese patients with Bismuth type III or IV. Resection of lymph nodes 5, 6, 7, 8, 9, 12 and 13 is considered to be essential for radical resection of hilar cholangiocarcinoma. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy may prolong the long-time survival after resection.

【Key words】 Cholangiocarcinoma, hilar; Surgical procedures, operative; Therapy

【关键词】 胆管肿瘤, 肝门; 外科手术; 治疗

肝门部胆管癌是胆道系统常见的恶性肿瘤, 自 Klatzkin 于 1965 年首次报道以来, 其发病率呈增高趋势。肝门部胆管癌约占胆管恶性肿瘤的 50%, 根治性切除目前仍然是最有效的治疗手段^[1]。肝门部胆管癌与肝动脉、门静脉和肝实质密切的毗邻关系以及患者就诊时已属晚期, 特别是肝门部胆管癌的生长方式决定其很少呈结节样、界线清楚或有包膜的方式发展, 而常常是沿胆管周围浸润性生长及通过淋巴管和神经周围间隙转移, 这些因素为根治

性切除带来极大困难。

近 20 年来, 扩大的肝叶切除联合肝外胆管切除、联合受侵门静脉切除及重建、广泛的肝门区软组织及淋巴结清扫、预切除侧术前门静脉栓塞 (portal venous embolization, PVE) 及剩余侧术前胆道引流等技术的应用, 极大地提高了根治性切除率和远期生存率, 甚至不少 Bismuth IV 型患者获得了根治性切除的机会^[2]。尽管外科技术、术中监护和术后 ICU 技术的进步使肝门部胆管癌扩大根治性切除的并发症发生率和手术死亡率大幅度降低, 但在大型的医疗中心, 其并发症发生率和手术死亡率仍达 10% ~ 15%, 而且术后肿瘤复发仍然是限制远期疗效的最大障碍。因此, 术前胆道引流、扩大根治性切除方式的选择、术中淋巴结清扫以及术后辅助治疗是影响肝门部胆管癌扩大根治性切除疗效的主要问题。

1 术前胆道引流

肝门部胆管癌术前是否行胆道引流尚存在争议。梗阻性黄疸时胆汁不能进入肠道, 进而造成机体系统性病理生理紊乱, 如高胆红素血症、高胆汁酸血症、内毒素血症、肠道菌群失调、凝血功能障碍、机体免疫功能低下及吸收障碍性营养不良等。这些改变是严重梗阻性黄疸情况下外科手术的高风险性的病理生理学基础。因此, 恶性梗阻性黄疸根治术前进行胆道引流, 以改善患者耐受性, 减少手术风险, 似乎成为了共识。

然而, 近 20 年来国内外一系列临床研究结果对恶性梗阻性黄疸术前减黄的必要性提出了质疑^[3-4]。Sewnath 等^[5]对 1966 年以来有关恶性梗阻性黄疸术前胆道引流文献进行了荟萃分析, 结果显示 PTBD 组与非 PTBD 组比较, 术后并发症发生率明显增加。Poveski 等^[6]的回顾性分析资料表明, 胰十二指肠切除术患者减黄组术后病死率显著高于非减黄组, 相关性分析显示惟一与术后病死率相关的因素为 PTBD。但是, 以上结论基本上反映的是对非肝切除黄疸患者的临床观察和对照研究, 肝门部胆管癌行肝切除情况可能并非如此。动物实验结果表明, 梗阻性黄疸行肝切除后肝再生过程明显延迟^[7]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2010.03.006

基金项目: 国家传染病防治科技重大专项 (2008ZX10002-26)

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所、中国人民解放军西南肝胆外科医院

通信作者: 王曙光, Email: sgwang90@yahoo.cn

Cherqui 等^[8]的研究发现,黄疸组肝切除术后并发症发生率、术后肝功能衰竭发生率、术后平均住院时间分别为 50%、5%、28 d,而非黄疸组分别为 15%、0%、15 d,两组比较差异有统计学意义。而术后住院病死率两组比较差异无统计学意义。Seyama 等^[9]和 Kawasaki 等^[10]的术前胆道引流及 PVE 并行扩大肝切除的研究结果表明,术后并发症发生率为 20.0%~40.0%,病死率为 0~1.3%。他们认为肝门部胆管癌术前胆道引流和(或)PVE 能够降低与扩大肝切除相关的手术风险。但 Baton 等^[11]在一组肝切除治疗 Bismuth III、IV 型肝门部胆管癌的报道中显示术前胆道引流对患者预后无影响。肝门部胆管癌患者由于长时间的胆道梗阻,一般状态欠佳,对麻醉及手术的耐受力降低,凝血机制障碍导致术中渗血增加,合成代谢抑制引起术后组织愈合不良。理论上术前减黄可以提高患者的手术耐受性,恢复重要器官的功能,从而降低手术风险。结合国内外文献和我们的经验,对于 Bismuth I 型患者,术前无需常规胆道引流;对于 Bismuth II 型,特别是 Bismuth III、IV 型的患者,往往需要行半肝联合尾状叶切除,甚至扩大的肝叶(如左、右三肝叶联合尾状叶)切除,术前胆道引流有利于预防术后肝功能衰竭,减少术后并发症的发生。当患者全身情况欠佳、肝功能受损严重、合成代谢和凝血机制明显障碍的患者,术前胆道引流更有必要。但是,术前是否行胆道引流应根据胆道梗阻的时间和严重程度决定。如果病程较短, TBil < 200 $\mu\text{mol/L}$, 患者能够耐受扩大的肝叶切除而无需行 PTBD; 如果梗阻时间较长, TBil > 300 $\mu\text{mol/L}$, 行扩大的肝叶切除术前应考虑行 PTBD。

2 根治性切除术式选择

肝门部胆管癌根治性切除术式的选择主要根据肝门部胆管癌的临床分型,患者的年龄、全身状况、剩余肝脏体积及肝脏储备功能等因素。对于 Bismuth I 型和少数组织分化程度较高、边界较清楚的 II 型患者,行单纯肝外胆管切除结合肝门区淋巴清扫和血管骨骼化后能够获得同联合肝叶切除一样远期生存率^[12]。对于大多数 Bismuth II、III 型的患者,由于肝门部胆管癌常常呈浸润性生长,往往累及尾状叶胆管,为了达到切缘无癌细胞残留,半肝联合尾状叶切除是根治性切除的基本要求。有研究结果表明,右半肝联合尾状叶切除较左半肝联合尾状叶切除能够获得更佳的远期生存率,且剩余肝脏胆管切缘癌细胞残留阳性率也低于后者^[2]。这主要与肝门区左、右肝蒂的解剖有关。肝右动脉常从肝门胆管分叉后方进入右肝,容易受肿瘤侵犯,而肝左

动脉沿肝十二指肠左缘进入左肝,受肿瘤侵犯的机会很少。左肝管较长,自分叉处至二级分支最长可达 5 cm,而右肝管很少能超过 1 cm,故左肝管断端更容易获得切缘无癌细胞残留。另外,当肿瘤侵犯门静脉分叉处时,切除受侵的门静脉并行门静脉主干与门静脉左支对端吻合重建在技术上更容易达到。当然,起源于左肝管的肝门部胆管癌发现时常已侵犯左肝内二级分支以上胆管,此时多需要行超左半肝联合尾状叶切除,使切除范围达到右肝内三级胆管起始处,才能保证右肝内胆管切缘无癌细胞残留。

胆管周围有丰富的淋巴管和神经纤维,胆管癌细胞易沿淋巴管和神经周围间隙向肝内、外转移,即使术中胆管切缘癌细胞阴性的患者,也不能排除切缘以上胆管及周围有癌细胞存在的可能。因此,足够的切除范围对减少切缘无瘤化至关重要。对于 Bismuth IV 型的患者,由于病变已累及左、右胆管,根治性切除极为困难,需要行超半肝、甚至右三肝叶联合尾状叶或左三肝叶联合尾状叶切除才能达到根治性切除的要求。此时肿瘤常侵犯肝动脉和(或)门静脉主干,往往需行受侵血管切除和重建,故并发症发生率和手术死亡率较高。近 10 年来,随着术前 PVE、预留侧肝胆管引流以及术中受侵血管切除和重建技术在肝门部胆管癌外科治疗中的应用,手术并发症发生率和手术死亡率明显降低,远期生存率显著提高,使很多 Bismuth V 型的患者获得了根治性切除的机会^[11-12]。但由于长时间梗阻性黄疸对肝功能的不利影响和对肝再生过程的抑制作用,并非所有行术前 PVE 和预留侧肝胆管引流的患者都能够获得足够的预留侧肝脏增殖效应。考虑到临床上不少 Bismuth IV 型患者右肝管前支受累严重,而右肝管后支受侵范围较小,施行左内叶、右前叶联合尾状叶(I + IV + V + VIII 段)切除,保留左肝外叶和右肝后叶,既能够保证足够的剩余肝脏体积,减少术后肝功能衰竭的风险,还能够达到切缘无癌细胞残留,实现肝门部胆管癌的根治性切除。

当前我国患者经济条件较差,不少患者如果接受术前预切除侧 PVE 和预留侧胆道引流后,难以承受在 4~6 周后接受扩大肝切除带来的经济负担。针对我国国情,我们建议对梗阻时间长、黄疸严重而难以承受扩大肝切除的肝门部胆管癌患者施行 IVb 段和部分 V 段联合尾状叶切除,使切除范围达到肝内胆管三级分支起始处,以实现在我国现有条件下部分较晚期患者一期获得根治性切除的目的。

3 术中肝门区及淋巴结清扫

最近的临床研究结果表明,淋巴结转移是影响肝门部胆管癌切除术后生存率的主要因素之一^[11]。肝门部胆管癌淋巴结转移常见于第 5、7、8、9、12 及 13 组淋巴结,癌细胞向周围组织及神经周围间隙浸润也很常见。Tsuzuki 等^[12]对肝门部胆管癌患者行尸检时发现,术后肝十二指肠韧带软组织中肿瘤复发率为 12%。我们对胆管癌病理学研究发现,肿瘤周围淋巴管受侵达 72.5%,神经周围间隙受侵达 82.5%^[13]。因此,术中尽可能彻底切除肝十二指肠结缔组织连同脂肪、淋巴管和淋巴结以及神经纤维组织,实现肝门区血管骨骼化有利于降低术后复发率,提高根治性切除的远期生存率。淋巴结受累的范围常常影响远期生存率。Baton 等^[11]的观察结果表明,肝十二指肠韧带内淋巴结转移不影响肝门部胆管癌切除术后远期生存率,但如累及腹腔干周围淋巴结,远期生存率明显降低。这也提示如受累范围超过第 3 站淋巴结,则很难获得根治性切除。Kitagawa 等^[14]临床观察结果显示,肝门部胆管癌无淋巴结转移与合并第 1、2 站淋巴结转移的患者手术后远期生存率无明显差异,但如果累及腹主动脉周围淋巴结,则远期生存率大幅度下降。因此他主张行包括腹主动脉旁淋巴结在内的广泛淋巴结清扫。以上的临床研究结果和回顾性分析均提示,肝门部胆管癌根治性切除时至少应清扫第 5、6、7、8、9、12 及 13 组淋巴结。

4 术后辅助治疗的应用

肝门部胆管癌切除术后高复发率促使研究者们探索术后辅助疗法的应用,期望能提高术后远期生存率。目前有关肝门部胆管癌化疗的报道主要是针对不能切除或姑息性切除的患者,尚没有证据表明肝门部胆管癌切除术后化疗能够减少复发。常用的化疗药物是 5-氟尿嘧啶或与 5-氟尿嘧啶联合使用的药物如顺铂、丝裂霉素等。5-氟尿嘧啶与顺铂联合应用被认为是标准的化疗方案,据报道 20%~40% 的患者对此化疗方案有疗效反应。新的药物如吉西他滨用于肝门部胆管癌化疗的有效反应率在 20%~30%^[15]。近年来,放疗在肝门部胆管癌的应用受到重视。Gwak 等^[16]比较了肝门部胆管癌根治性切除术后联合放疗与单纯根治性切除患者的疗效,发现根治性切除术后联合放疗 5 年总生存率为 21.0%,单纯根治性切除为 11.6%,两组比较差异无统计学意义;无瘤生存时间前者为 21 个月,后者仅为 10 个月,其差异有统计学意义。Todoroki 等^[17]报道显微镜下有癌细胞残留的肝门部胆管癌患者术

后辅助放疗 5 年生存率达 33.9%。以上资料提示,肝门部胆管癌根治性切除术后,辅助放疗或辅助放、化疗有可能提高术后远期生存率。

参考文献

- [1] 黄志强. 肝门部胆管癌外科治疗——现状与思考. 消化外科, 2005, 4(5): 305-306.
- [2] Jonas S, Benckert C, Thelen A, et al. Radical surgery for hilar cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(3): 263-271.
- [3] Tsai YF, Shyu JF, Chen TH, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology, 2006, 53(72): 823-827.
- [4] Tomazic A, Pleskovic A. Surgical outcome after pancreaticoduodenectomy: effect of preoperative biliary drainage. Hepatogastroenterology, 2006, 53(72): 944-946.
- [5] Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. Ann Surg, 2002, 236(1): 17-27.
- [6] Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. Ann Surg, 1999, 230(2): 131-142.
- [7] 唐春, 别平, 李昆, 等. 重组人肝再生增强因子对梗阻性黄疸大鼠肝细胞线粒体功能的保护作用. 消化外科, 2006, 5(5): 345-349.
- [8] Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, et al. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. Arch Surg, 2000, 135(3): 302-308.
- [9] Seyama Y, Kubota K, Sano K, et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. Ann Surg, 2003, 238(1): 73-83.
- [10] Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, et al. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. Ann Surg, 2003, 238(1): 84-92.
- [11] Baton O, Azoulay D, Adam DV, et al. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and long-term outcomes. J Am Coll Surg, 2007, 204(2): 250-260.
- [12] Tsuzuki T, Kuramochi S, Sugioke A, et al. Postresection autopsy findings in patients with cancer of the main hepatic duct junction. Cancer, 1991, 67(12): 3010-3013.
- [13] 王曙光, 韩本立, 陈意生, 等. 胆管癌转移途径的病理学研究. 中华外科杂志, 1996, 34(6): 352-354.
- [14] Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. Ann Surg, 2001, 233(3): 385-392.
- [15] Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. Invest New Drugs, 2004, 22(2): 193-198.
- [16] Gwak HK, Kim WC, Kim HJ, et al. Extrahepatic bile duct cancers: surgery alone versus surgery plus postoperative radiation therapy [J/OL]. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2009 [2010-04-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910130>. [published online ahead of print November 10, 2009].
- [17] Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46(3): 581-587.

(收稿日期: 2010-05-04)

(本文编辑: 张昊)